

Translation of Japanese Patent Unexamined  
Publication No. 59-130820

Patent Application                      No. 58 - 244931  
Date of Patent Application    27th December, 1983  
Priority  
    Priority date                      29th December, 1982 (US)  
    Priority No.                      454,128  
Publication No.                      59 - 130820  
Publication date                      27th July, 1984

CLAIM 1:

Pharmaceutical composition for treatment of diseases having bone metabolic activity comprising therapeutically useful amount of calcitonin and aqueous or non-aqueous medium, including surface active agents, preferable for intranasal administration.

CLAIM 10:

A composition according to claims 1 - 9 wherein surface active agents is dicalboxylated fatty imidazoline or sodium taurocholate or benzalkonium chloride.

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—130820

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 37/30  
9:00

識別記号

庁内整理番号  
7138—4C  
7057—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)7月27日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 表面活性剤含有組成物による鼻内部へのカルシトニン吸収の促進

⑮ 特 願 昭58—244931

⑯ 出 願 昭58(1983)12月27日  
優先権主張 ⑰ 1982年12月29日 ⑱ 米国(US)  
⑲ 454128

⑳ 発 明 者 ダニエル・マウソン  
アメリカ合衆国ニューヨーク州  
シールズ・ヒルサイド・ドライ  
ブ24

㉑ 発 明 者 マセツタ・エイ・ハンソン  
アメリカ合衆国ニューヨーク州  
タツカホーコンスレート・ドラ  
イブ1

㉒ 出 願 人 アーマー・ファーマシューティ  
カル・カンパニー  
アメリカ合衆国ニューヨーク州  
テリータウン・サウス・ブロー  
ドウェイ303

㉓ 代 理 人 弁理士 川瀬良治 外1名

明 細 書

1. [ 発 明 の 名 称 ]

表面活性剤含有組成物による鼻内部へのカルシトニン  
吸収の促進

2. [ 特 許 請 求 の 範 囲 ]

1. カルシトニンの治療有効量と表面活性剤を含む鼻内部  
投与に適する水性又は非水性媒質より成ることを特徴と  
する骨代謝作用の病気治療用製薬組成物。

2. 更に緩衝剤を含む特許請求の範囲第1項に記載の製薬  
組成物。

3. 上記緩衝剤が0.01乃至0.5 M濃度である特許請求の  
範囲第2項に記載の組成物。

4. 更に酸化防止剤、安定剤、強直性調節剤、粘性賦与剤  
又は保存剤を含む特許請求の範囲第1項から3項迄のい  
づれかに記載の組成物。

5. 上記媒質がそのミリリットル当り約5乃至約150  $\mu$ g  
のカルシトニンを含む特許請求の範囲第1項から4項ま  
でのいずれかに記載の組成物。

6. 約0.01乃至約10% w/vの表面活性剤を含む特許請  
求の範囲第1項から5項までのいずれかに記載の組成物。

7. 上記緩衝剤がりん酸塩緩衝剤である特許請求の範囲第  
2項に記載の組成物。

8. 上記緩衝剤が酢酸塩緩衝剤である特許請求の範囲第2  
項に記載の組成物。

9. 上記水性媒質がゲルである特許請求の範囲第1項から  
8項までのいずれかに記載の組成物。

10. 上記表面活性剤がジカルボキシル化脂肪性イミダゾリ  
ン又は ナトリウム タウロコレイト又はベンザルコニウ  
ム クロライド である特許請求の範囲第1項から9項ま  
でのいずれかに記載の組成物。

## 3 [ 発明の詳細な説明 ]

本発明はカルシトニンを患者に投与する新方法および鼻に投与するに適合する調合物に関する。

カルシトニンは人や豚などのちがつた種別のちがつた組織から分離された又は合成によつてえられたポリペプチドホルモンである。カルシトニンは上皮小体機能亢進症、幼時特発性過カルシウム血症、ビタミンD中毒、および骨軟化骨転移をもつ患者の過カルシウム血症の軽減と血漿りん酸塩濃度の減少に有効と認められている。直接腎臓効果と胃腸管への作用が認められているがカルシトニンの骨に対する効果が最もよく知られている。その使用は例えばページェット病におこる様々な骨格吸収増加や骨異常生成を特徴とする病気に有効とわかっている。

カルシトニンの投与は主として注射によるが、従来は特に局部治療のために他の投与方法が使われていた。医師によ

ブプロナロールの様な小分子は鼻内部に有効に吸収されるが、カルシトニンの様な大分子は殆んど吸収されない。本発明の目的は治療費が適当となる様なカルシトニンの生物有効度を増加できる薬剤の発見にある。従来技術は鼻用調合物中に表面活性剤を使用することによつてある薬剤が鼻に吸収されることが認められている。例えばインシュリンやポリペプチドは表面活性剤含有液中で使えば吸収速度がよくなると発見されている。

今や過カルシウム血症、ページェット病および骨代謝作用の他の病気が本質的成分として吸収助剤又は緩衝剤を含む鼻用調合物中に含むカルシトニンの鼻内部への応用によつて便利に治療できることが発見されたのである。これらの調合物は鼻内部に應用すると粘膜をとおしてよく吸収されるが長期間使用にも刺激又は不快感をおこさない。

本発明はカルシトニン活性をもつペプチドと上記病気を

カルシトニンの注射投与は短期治療には当然であるが、長期間カルシトニン治療を要する患者へのカルシトニン注射投与は重大問題がある。医師が長期間カルシトニン投与をすることは患者に経費がかかるだけでなく苦痛であり不便である。カルシトニンは胃腸管内で消化液によつて破壊されるので患者に経口投与もできない。

前記のことを考えれば必要な長期カルシトニン治療条件に耐える患者へのちがつたカルシトニン投与方法に対して強い要望があることは明らかである。

従来鼻用調合物は知られている。一般に鼻用調合物は水中油又は油中水乳濁液又は泓物又は植物油の様な粘膜に使用するに適した油性溶媒基本物質およびそれに可溶性の1又は2以上の化学薬品より成る。この調合物は普通鼻の粘膜をとおして血液流に吸収され病状を緩和する目的の活性薬剤1又は2を含む。

トランスエフィリセリアル ( transephlithelial ) な作用によつて調節する吸収助剤を含む鼻用調合物の鼻内部へ応用することにより成る高血漿カルシウムを特徴とする病気にかかっている哺乳動物の治療法に関する。

本発明によればカルシトニンは溶液、軟膏又はゲルの様な新規の投薬形によつて哺乳動物に投与される。

カルシトニンは分子のアミノ末端基に1-7において2サルファイド結合をもつ32アミノ酸のペプチドホルモンである。これらの2サルファイド結合をもつ第1-7アミノ酸は活性には重要と思われこの結果は糖から糖に保存される。本明細書で使うカルシトニンは自然にあるホルモンの1体に対応する構造をもち自然に又は合成的に生成されるペプチドのみならずカルシトニン活性をもつ関連ペプチドをも意味する。

本発明の調合物中のカルシトニンの量は製法、使用カル

シトニンの特定投又は活性および調合物によつて治療される状態又は病気の様な様々の要素によつて変る。一般にその濃度はカルシトニンの全身投与用組成物における濃度より幾分低い。濃度1乃至150  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは2乃至30  $\mu\text{g}/\text{ml}$ によつてよい結果がえられることがわかつている。カルシトニンの投与量も全身的投与の場合と少し変る。人間患者の場合例えば0.7乃至70  $\mu\text{g}$ 、特に1乃至25  $\mu\text{g}$ が普通1回投与に相当であり医師が必要量として反復され、この投薬量は体重キログラム当たり一般に約0.01乃至1  $\mu\text{g}$ 、特に0.03乃至0.35  $\mu\text{g}$ に相当する(上記カルシトニンの濃度と投薬量は約4000国際単位/μgの効力をもつカルシトニンに適用され他の効力をもつカルシトニンについては比例調節できる)。

本発明により使われる稀釈液又は賦形剤は水性でも非水性でもよい。非水性の場合稀釈剤は生理学的に許容され

低く保たれる。この表面活性剤には次のものがある：

- a. ナトリウム タウロコレイト、ナトリウム コレイト、ナトリウム デオキシコレイトおよびナトリウム グリコレイトの様な胆汁塩；
- b. エチレンオキサイド および 第4級アンモニウム化合物との長鎖アミン類化合物の様な陽イオン剤、例えばセチルトリメチルアンモニウムブロマイドおよびドデシルジメチルアンモニウムフロマイド；
- c. アルキルベンゼンスルフォネイト、N-アシル-n-アルキルタウレイト、α-オレフィンスルフォネイト、硫酸化第1アルコールおよび硫酸化ポリオキシエチレン化直鎖アルコールの様な陰イオン剤；
- d. ポリオキシエチレン化アルキルフエノール、ポリオキシエチレン化直鎖アルコール、天然脂肪酸のグリセロールエステルを含む長鎖カルボン酸エステル、プロピレング

る極性溶媒である。この形の好ましい化合物は適当な濃度のカルシトニン溶液をつくりうる様な化合物である。この化合物の中にはジメチルズルフォキシド、ジメチルホルミド、ジメチルラウラミド、ポリヒドロキシアルコール、植物油および鉱油がある。必要ならばこの非水性溶媒は水と混合して調合物の稀釈液を生成できる。しかし非水性稀釈剤の生理学的許容度は一般に水性溶媒のそれより小さいので、好ましい稀釈剤は有機溶媒を加えない水である。

本発明の製法においてカルシトニンは吸収助剤と混合して使われる。この吸収助剤には生理学的に許容される表面活性剤がある。この活性剤の量は使用する特定表面活性剤によるが約0.01乃至約10%  $\text{w/v}$ 、又はそれ以上、好ましくは約0.05乃至約1.0%  $\text{w/v}$ でよい。この量のある程度以上では吸収の増加はえられないしまた表面活性剤濃度が高すぎると鼻粘膜を刺激するので、量は一般にできるだけ

リコール、ソルビトールおよびポリオキシエチレン化ソルビトールエステル の様な非イオン剤；

e. イミダゾリンカルボキシルレイト、スルフォネイト等の様な両性剤；および

f. ホスホチジルコリン等の様なホスホリビッド。

本発明の調合物は0.01乃至0.5 M、好ましくは0.05 M乃至0.2 Mの範囲のりん酸塩又は酢酸塩緩衝剤を含むとよい。この濃度は稀釈液又は賦形剤中にけたカルシトニンの安定を保つに有効と知られている。

本発明の調合剤は他の添加物、例えば酸化防止剤、安定剤、強直性調節剤、粘性賦与剤、保存剤等を加えてもよい。これらの添加物濃度は使用特定添加物と争む結果によつて変る。一般にこれら添加物濃度は次の範囲内である：

添加剤	g/w
酸化防止剤	0.01 — 0.2
安定剤	0.01 — 2.0
強直性助剤	0.01 — 0.5
粘性賦与剤	0.1 — 2.0
保存剤	0.001 — 2.0

添加剤の種類と濃度の使用は熟練者の能力範囲内であるが、同様の目的の賦剤中に一般に使われる2種添加剤の例として次の表が役に立つであろう：

保存剤	g/w
ベンザルコニウム クロライド	0.004 — 0.02
ジナトリウム エチレンジアミン テトラアセテイト	0.01 — 0.2
シメロサル	0.001 — 0.01
クロロブタノール	0.5 — 1.0
メチルおよび(又は) プロピル パラベン	0.01 — 0.2
フェネチルアルコール	0.25 — 0.75
シクロヘキセジン	0.01 — 0.1

粘度剤	g/w
メチルセルロース	0.1 — 2.0
ヒドロキシエチル セルロース	0.1 — 2.0
ヒドロキシプロピル セルロース	0.1 — 2.0
ポリビニルピロリドン	0.5 — 2.0

本発明の賦合剤製造ではカルシトニンを賦形剤又は稀釈液にとかした後製薬工業で知られた一般賦合法によつて添

加成分を加える。

代表的鼻内部用賦合剤の例は下配のとおりである。しかしこの実施例は単に例証のためのものであつて、本発明の多くの修正法がこの技術分野の知能ある者には明らかであろうから、実施例によつて本発明が真意又は範囲のいづれにおいても限定されると解釈すべきではないのである。

実施例 1	g/w
カルシトニン	0.009
ナトリウム タウロコレイト	0.5
ゼラチン	1.0
精製水を加えて	100 とする。

実施例 2	g/w
カルシトニン	0.009
ミラノール C 2 M	1.0
ゼラチン	1.0
精製水を加えて	100 とする。

実施例 3	g/w
カルシトニン	0.009
ミラノール C 2 M	0.05
酢酸ナトリウム - 3 H <sub>2</sub> O	1.36
酢酸	0.6
精製水を加えて	100 とする。

実施例 4	g/w
カルシトニン	0.009
ポリソルベイト 80	1.0
酢酸ナトリウム、3 H <sub>2</sub> O	1.36
酢酸	0.6
精製水を加えて	100 とする。

実施例 5	g/w
カルシトニン	0.003
Br I J 30	1.0
酢酸ナトリウム、3 H <sub>2</sub> O	1.36
酢酸	0.6
精製水を加えて	100 とする。

実施例 6	% w/v
カルシトニン	0.009
Myrj 59	1.0
酢酸ナトリウム	1.36
酢酸	0.6
精製水を加えて	100 とする。

実施例 7	% w/v
カルシトニン	0.009
ミラノール C2M	1.0
りん酸ナトリウム	2.40
くえん酸	0.34
チメラゾール	0.002
精製水を加えて	100 とする。

実施例 10	% w/v
カルシトニン	0.003
ミラノール C2M	1.0
りん酸ナトリウム	2.40
くえん酸	0.34
チメラゾール	0.002
精製水を加えて	100 とする。

上の配合剤に依りゼラチンは製薬用に製造された普通ペプチド用稀釈剤として使われる極純ヒドロリビッド動物ゼラチンである。

本発明によりカルシトニンは吸収助剤を含む賦形薬と共に鼻内部に投与でき、吸収助剤を含まないカルシトニンの投与によつてえられる結果よりかなりよい結果がえられる。

次の研究は本発明の配合剤中のカルシトニンの生物利用

実施例 8	% w/v
カルシトニン	0.009
ナトリウム タウロコレイト	0.5
酢酸ナトリウム・3H <sub>2</sub> O	1.36
酢酸	0.6
ベンザルコニウム クロライド	0.01
ジナトリウム エチレンジアミン テトラアセテイト	0.1
精製水を加えて	100 とする。

実施例 9	% w/v
カルシトニン	0.009
ナトリウム タウロコレイト	0.5
酢酸ナトリウム・3H <sub>2</sub> O	1.36
酢酸	1.36
クロロブタノール	0.1
フエネチルアルコール	0.2
精製水を加えて	100 とする。

度、カルシトニンの鼻吸収の吸収助剤濃度への依存度およびカルシトニンの吸収助剤存在における安定性を検べるために行なわれた。

#### 工程成績表

体重150-250gの雄ねずみを秤りナトリウムベン  
トバルビタール50mg/kgを腹腔内注射して麻酔した。一旦麻酔されたら鼻口蓋を膠で閉塞した。動物を5-7匹無  
秩序に1群とし試験する鼻用配合剤数の群をつくつた。研  
究中必要に応じて追加ベントバルビタール麻酔薬を投与し  
た。

試験物質投与前に25G 5/8 インチ針を使つて心臓穿刺  
により採血した。1ml注射器に連結したポリエチレン管  
(PE20、ニュージャージー州モンマウスジャンクショ  
ン、ビーターソン テクニックス) を使つて蛙カルシトニ  
ン含有表面活性剤溶液50μlを鼻中隔に滴注した。管は

約1cm鼻中隔中に挿入した。鼻滴注後1時間と3時間目に心臓穿刺により再採血した。

# 生化学分析

血液試料を室温でかたまらせた後30-60分凍結させて最大凝血退縮をえた。試料を4℃で5000rpmにおいて10分間遠心分離させた。(カリフォルニア州 パロアルトの ベックマン インストルメンツ の ベックマン型 J2-21) 血清カルシウムをカルセット(メリーランド州サドベリーのプレジジョン システムズ 4008型)を用いて定量化した。

# データ分析

0、1および3時間血清カルシウム値を平均±標準偏差値として表わした。また予処置値(0時間)からの1および3時間における絶対変化および変化パーセントも計算した。統計分析は0と1時間、0と3時間および1と3時間

における血清カルシウム値をも試験を用いて比較した。

# 実施例 11

本実施例は、(a)カルシトニン単独投与；(b)カルシトニンを種々の吸収助剤を含む調合物中に入れ投与；および(c)カルシトニンを含まない調合物投与の場合の上記工程成績表によりえられた血液試料中の血清カルシウム減少を示している。表1でえた結果を示している。

表 1

カルシトニンU/kg体重 調剤剤/表面活性剤	服用後時間			
	0時間		1時間	
	mg/dl	減少%	mg/dl	減少%
2U1mg/ml	8.8	9.5	なし	なし
5U1mg/ml	8.5	7.9	7.1	なし
10U1mg/ml	9.2	7.6	17.4	なし
10U 0.1Mアセタート	8.8	6.3	28.4	なし
1mg/ml1%ミラノールC2M <sup>(1)</sup>	8.9	8.8	なし	なし
1mg/ml1%タウロコレイト	9.1	9.5	なし	なし
3U 1mg/ml1%ミラノールC2M <sup>(1)</sup>	8.9	6.7	24.7	14.6
	8.8	6.5	26.1	3.4
	8.7	6.8	21.8	2.3
3U 0.1Mアセタート1% ミラノール C2M <sup>(1)</sup>	8.7	6.8	21.8	8.9
10U 1mg/ml1%ミラノールC2M <sup>(1)</sup>	9.5	6.1	35.8	8.8
	9.1	7.5	17.6	6.6
	8.9	7.1	20.2	7.1
10U 0.1Mアセタート 1%ミラノール C2M <sup>(1)</sup>	9.3	6.1	34.4	6.5
	9.2	6.8	26.1	8.4
3U 1mg/ml1%タウロコレイト	9.1	7.0	23.1	6.4
10U 1mg/ml1%タウロコレイト	9.3	7.1	23.7	6.3
	8.6	6.1	29.1	5.9
10U 0.1Mアセタート1%タウロコレイト	9.1	6.5	28.6	5.7
3U 1mg/ml1%タウロコレイト	8.3	6.2	25.3	8.7
(ポリソルベイト80)	8.9	7.1	20.2	9.2
10U 1mg/ml1%タウロコレイト	8.7	6.6	24.2	7.3
(ポリソルベイト80)	8.9	6.7	24.7	8.4

表 I (つづき)

カルシトニンU/Kg体重 賦形剤/界面活性剤	0時間 mg/dl	服用後時間			
		1時間		3時間	
		mg/dl	減少%	mg/dl	減少%
3 U 1%ゲル 0.5%	8.7	5.9	32.2	6.3	27.6
ベンザルコニウム クロライド	8.9	6.5	26.9	9.0	なし
10 U 1%ゲル 0.5%	8.5	7.2	15.3	7.9	7.1
ベンザルコニウム クロライド	9.0	6.0	33.3	6.2	31.0
3 U 1%ゲル 1%サホニン (サボニン グリコシド)	8.6	7.3	15.1	7.3	15.1
10 U 0.1%アセタイト 1%NaL Saf	8.7	6.5	25.9	8.1	6.9
10 U 0.1%アセタイト 1%Brj 30 (ポリオキシエチレン(4)ラウリルエーテル)	8.7	6.5	25.9	6.5	25.9
10 U 0.1Mアセタイト 1%Myrj 59 (ポリオキシエチレン(100)ステアレート)	8.5	6.2	27.1	8.4	1.2
10 U 0.1Mアセタイト 1%トウイーン80	8.7	7.5	13.8	7.1	18.4
10 U 0.1Mアセタイト 1%Aer OT (ナトリウム ジオクタル スルホスクシネイト)	9.1	6.6	27.5	7.6	16.5

註(1) ジカルボキシル化脂肪性イミダゾリン 又は

ジカルボキシル ココナツト 誘導体。

## 実施例 12

本実施例は誘合物中の吸収助剤濃度による鼻内部吸収増

加を示すものである。

えられた結果を表 II に示している。

10Uカルシトニン/Kg体重 0.1Mアセタイトの他にタウロコレイト	表 II					
	0時間		1時間		3時間	
	mg/dl		mg/dl	%	mg/dl	%
1 %	9.1		6.5	28.6	5.7	37.4
0.5 %	9.0		6.1	32.2	7.5	16.6
0.25 %	9.6		6.8	29.3	7.4	18.2
0.1 %	8.9		6.5	27.0	8.3	6.7
0.05 %	9.0		7.6	15.0	8.7	3.3

## 実施例 13

本実施例は本発明の誘合剤中のカルシトニンが室嚢貯蔵  
においてその活性を保持することを示している。

表 III けえられた結果を示している。

1%ゲル中 10Uカルシトニン ミラノールC 2M混合	表 III					
	0時間		1時間		3時間	
	mg/dl		mg/dl	%	mg/dl	%
初め	8.9		7.1	20.2	7.1	20.2
2週間室温	9.1		7.2	20.9	6.4	29.7
4週間 "	9.1		6.0	34.1	6.9	24.2
1%トウイーン80 (ポリソルベイト80)混合						
初め	8.9		6.7	24.7	8.4	5.6
2週間室温	8.8		6.7	23.9	8.3	6.0
4週間 "	8.8		6.3	28.4	6.7	23.9

特許出願人 アーサー・フー・マシユ・テイカル カンパニー

代理人 弁理士 川 津 良 治

" " 齊 勝 武 彦